論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	甲／乙第　　号	氏　名	新荘　聡子

論文審査担当者：	主査	慶應義塾大学教授	農学博士	井本　正哉
	副査	慶應義塾大学教授	工学博士	岡　浩太郎
		慶應義塾大学教授	博士(理学)	榊原　康文
		慶應義塾大学准教授	博士(工学)	清水　史郎

(論文審査の要旨)

学士（理学）、修士（理学）新荘聡子君提出の学位請求論文は、「Comparative Analysis of the Unfolded Protein Response Caused by Small Molecule Compounds (小分子化合物が誘導するUPR の比較解析)」と題し、4 章から成っている。

タンパク質の品質管理機構である unfolded protein response (UPR)は様々な生命現象や疾患に関与していることから近年注目を浴びている。著者は、UPR 制御機構をケミカルバイオロジーの手法で明らかにすることを目指し、まず小分子化合物を用いて UPR の制御機構の一端を明らかにした。また、UPR 制御因子の活性化評価系の構築を行った。

第一章は、序論であり、本研究の礎となる UPR に関する従来研究を概説し、本論文の目的について記載している。

第二章では、小分子化合物により誘導される UPR 関連遺伝子の比較解析を行なっている。まず、作用機構の異なる 7 種の小分子化合物が誘導する 9 種の UPR 関連遺伝子の発現量を測定したところ、化合物により発現誘導される遺伝子の発現パターンが異なることが明らかとなった。さらに、この 9 遺伝子全体の発現プロファイルは化合物の濃度を変えても大きく変わらなかったことから、発現プロファイルは化合物の濃度よりも作用点の違いに依存していることを示した。次に、化合物間で発現誘導される UPR 関連遺伝子の発現量にどのような違いがあるのか明らかにするため、UPR 関連遺伝子の発現量データを階層的クラスタリングにより解析した結果、化合物が 3 つのクラスターに分類された。各クラスターに属する化合物における作用点の共通項および遺伝子発現パターンの特徴について考察した結果、化合物の作用点によって小胞体内に蓄積するタンパク質の折り畳み状態に違いが生じ、それが小胞体ストレスセンサーの活性化、およびその下流の UPR 関連遺伝子の発現パターンの違いを生むことが示唆された。

第三章では、小胞体ストレスセンサーの 1 つ IRE1αの活性化検出系の構築について述べている。3 つの小胞体ストレスセンサーの活性化をイメージングにより 1 細胞で測定する手法の構築を目指し、3 つの小胞体ストレスセンサーのうちの 1 つ IRE1αの活性化を青色蛍光タンパク質 cerulean の再構成により検出する手法の構築を行った。イメージングに必要なタンパク質を安定発現した細胞を構築し、その細胞に小胞体ストレス誘導化合物を処理すると、内在性 IRE1αの活性化を反映して顕著に cerulean の再構成が誘導された。この結果から、IRE1αの活性化を 1 細胞内で評価することが可能な検出系の構築に成功した。

第四章では最後に本研究で得られた結果から UPR 研究の展望を議論し総括としている。

本論文では UPR 制御機構の解析のみならず、さらなる解析に必要となる UPR 制御因子活性化検出系の構築にまで及んでいる。本研究成果は UPR 研究の発展に貢献するものである。よって、本論文の著者は博士(理学)の学位を受ける資格があるものと認める。

学識確認結果	学位請求論文を中心にして関連学術について上記審査会委員で試問を行い、当該学術に関し広く深い学識を有することを確認した。 また、語学（英語）についても十分な学力を有することを確認した。